

Nanomedicamentos frente a la leishmaniasis y el cáncer de colon

- Un equipo de investigación de varias universidades trabaja en la síntesis de compuestos que presentan una buena actividad leishmanicida e inhiben el crecimiento de células de carcinoma de colon (RKO) *in vitro*.
- La síntesis de compuestos leishmanicidas y antitumorales, así como el desarrollo de nanomedicinas, son líneas innovadoras en Ecuador

La Leishmaniasis es una enfermedad zoonótica (se transmite de forma natural de los animales al ser humano) causada por protozoos del género *Leishmania*. En Ecuador es una dolencia que afecta principalmente como *Leishmaniasis cutánea*, pero que también puede aparecer como *Leishmania visceral*, se transmite al humano a través de la picadura de hembras de los flebótomos, un grupo de insectos chupadores de sangre pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* en Europa, África y Asia; y *Lutzomyia* en América, de la familia *Psychodidae* conocido como palomilla, en Ecuador. Los vectores de la leishmaniasis son mosquitos del orden *Diptera*. Un equipo interdisciplinar de siete investigadores de varias universidades trabaja en el diseño y síntesis de compuestos que presentan una buena actividad *leishmanicida* e inhiben el crecimiento de células de carcinoma de colon. El objetivo es desarrollar nuevos fármacos y recurrir a los nanomedicamentos para conseguir que los avances de laboratorio lleguen a estar disponibles para la población en un futuro próximo.

PERSPECTIVAS. La Leishmaniasis es una enfermedad provocada por varias especies de parásitos del género *Leishmania*. Las infecciones parasitarias son la causa de una gran morbilidad y mortalidad, principalmente en regiones tropicales y subtropicales a escala mundial, y afectan aproximadamente al 25% de la población. Esta patología está presente en 88 países, especialmente en los de bajos ingresos. Por otro lado, el Cáncer es una enfermedad de origen neoplásico, no infecciosa, que figura como la segunda causa de muerte en el mundo. El Cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en términos de incidencia, y el segundo en términos de mortalidad. En los últimos años se observa un aumento en el número de pacientes en América Central y América del Sur.

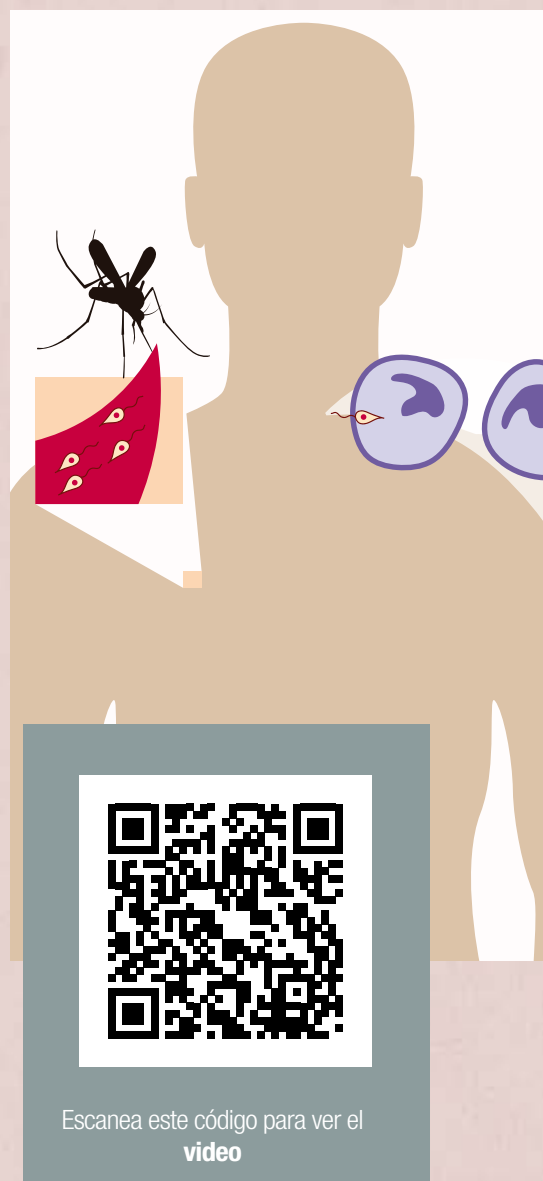
Actualmente, el tratamiento de estas enfermedades se centra en el uso de fármacos que, además de ser costosos, presentan algunas desventajas como su alta toxicidad y presencia de efectos adversos severos. En el caso de las parasitosis, además, cada vez se están describiendo más resistencias a los fármacos actuales. Considerando esto, un equipo de investigación de la UTE, UCE y UTPL trabaja en la síntesis de bis (espiro-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona) ciclopropanos y ya ha comprobado que estos compuestos presentan una muy buena actividad leishmanicida e inhiben el crecimiento de células de carcinoma de colon (RKO) *in vitro*.

Los resultados son esperanzadores, pero queda un largo camino por recorrer hasta que estos compuestos puedan ser producidos por la industria farmacéutica y sean accesibles. Sin embargo, la identificación de actividades biológicas deseadas *in vitro* ya es un primer paso. La investigación se orienta a buscar nuevas alternativas para el tratamiento de diferentes enfermedades, siendo la Leishmaniasis y el Cáncer parte importante de los estudios que se están desarrollando. “Nuestros esfuerzos están dirigidos a encontrar moléculas innovadoras que presenten bioactividad y puedan ser usadas como punto de partida en el desarrollo de nuevos tratamientos para estas enfermedades. Se busca mejorar las características de los tratamientos en cuanto a efectividad, a disminuir la toxicidad o efectos secundarios y/o a desarrollar alternativas más económicas”, dice Juan Carlos Romero Benavides, profesor del departamento de Química y Ciencias Exactas de la UTPL y Coordinador del grupo de Investigación Productos Naturales: Cáncer y parasitosis.

Romero forma parte del equipo integrado por los doctores Jorge Heredia, Patricio Rojas y Olalla Bareiro del Centro de Investigación Biomédica (CENBIO) de la Universidad Tecnológica Equinoccial; Ana María Poveda y Javier Santamaría del Instituto de Investigación en Salud Pública y Zoonosis-CIZ y de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador; y Natalia Bailón, del Departamento de Ciencias de la Salud y Silvia González del Departamento de Química y Ciencias Exactas de la Universidad Técnica Particular de Loja. El trabajo en equipo, con financiamiento de la Corporación Ecuatoriana para el Desarrollo de la Investigación y la Academia (CEDIA), aúna esfuerzos de los investigadores de las diferentes instituciones de educación superior, quienes son clave para el éxito de estas investigaciones. A largo plazo es fundamental el apoyo y cooperación con instituciones gubernamentales y empresas que desarrollen el producto porque, como explica el profesor Romero Benavides, su investigación se enfoca en “encontrar nuevas moléculas con actividad biológica que puedan, a futuro, ser usadas para el desarrollo de medicamentos”. Además, añade que, “en este punto, lo que podemos afirmar es que nuestros resultados muestran que varios compuestos podrían tener interés farmacológico, pero hay que recordar que estos estudios son preliminares por lo que todavía falta un largo camino por recorrer para que estos compuestos puedan ser de interés industrial”.

La participación de expertos de diferentes universidades también permite contar con un enfoque multidisciplinario para el desarrollo de compuestos leishmanicidas y antitumorales. En una primera etapa se trabajó en la síntesis y evaluación biológica de los espirociclopropanos, y en una segunda etapa se planea incorporar estos compuestos en nanocarriers con la finalidad de mejorar su actividad y disminuir su toxicidad. “Estamos haciendo investigación conjunta con otras universidades del país y trabajando con parásitos de leishmania que son endémicos. Yo diría que estas enfermedades son poco estudiadas en otros lados porque se estudia la leishmania como tal o las cepas específicas de cada país. Entonces, si nosotros como ecuatorianos no estudiamos las cepas de Ecuador, estaremos sometidos a que los medicamentos que se desarrollan sean generales, es decir, que pueden funcionar bien para las cepas existentes en el país, pero también pueden no funcionar. Ajustarnos a nuestra realidad es la gran ventaja de trabajar nosotros, como ecuatorianos, en este tipo de desarrollo”, sostiene el especialista.

La síntesis de compuestos leishmanicidas y antitumorales, así como el desarrollo de nanomedicinas es una línea innovadora en la UTPL y en el país también. “Cuando hablamos de “nano” estamos hablando a niveles atómicos y moleculares, en la escala de aproximadamente 1-100 nm, Nanómetro (del latín nanus, enano) significa la milmillonésima parte de 1 metro; a escala nanométrica se puede crear y usar estructuras, dispositivos y sistemas que tengan nuevas propiedades y funciones debido a su tamaño, esto modifica las condiciones de los fármacos que estamos diseñando, lo que pretendemos es buscar



Escanea este código para ver el video



Escucha el **podcast** en:
culturacientifica.utpl.edu.ec

CICLO DE LA LEISHMANIA EN HUMANOS

1 El mosquito pica al ser humano y transmite el parásito de leishmania.

2 Ese parásito corre por el torrente sanguíneo y llega a la célula encargada de despertar una respuesta adecuada para atacar y destruir parásitos intracelulares.

3 Ya instalado en la célula disminuye la producción de la proteína TNF- α e impide su salida por alteración del citoplasma (parte de la célula que rodea el núcleo).

4 Debido al volumen del compartimento que contienen los parásitos, el cuerpo no recibe la señal, permitiendo así la invasión del parásito.

La incidencia en Ecuador

Existen regiones en Ecuador donde la Leishmaniasis es endémica y las tasas de infección son relativamente elevadas. Juan Carlos Romero recuerda que "las enfermedades causadas por parásitos afectan generalmente al 25% de la población y sobre todo en los países de ingresos bajos."

"Hay dos tipos de leishmania, la visceral que es una forma mucho más grave de la enfermedad y la más conocida que es la leishmania cutánea. Estas son causadas por un protozoo que es transmitido por la picadura de una especie de mosquito", añade. De enero a septiembre de 2019 en Ecuador se ha registrado 1002 casos de leishmania cutánea que han sido reportados y las zonas de mayor incidencia están en Santo Domingo de los Tsáchilas.

nanocarriers que permita que las partículas lleguen de forma más eficiente hacia las células del Cáncer o hacia los parásitos y logren destruirlos, por ejemplo", asegura el profesor Romero.

Los beneficios de las *nanomedicinas* frente a las medicinas convencionales son ampliamente reconocidos: una eficacia superior y una mejor seguridad debido a sus propiedades fisicoquímicas, que son las que modifican los perfiles *farmacocinéticos/farmacodinámicos*. "Se quiere mejorar la actividad de los espirociclopropanos. Para ello vamos a usar *nanocarriers* para encapsular los compuestos más activos, de forma tal que se potencie su actividad y se pueda dirigir su acción a las células blanco. Asimismo, se evaluará su inocuidad frente a células normales (citotoxicidad

y genotoxicidad) y a futuro esperamos hacer pruebas en vivo (en ratones)". También vamos a realizar estudios *in silico* para establecer la relación entre la estructura de los compuestos sintetizados y sus bioactividades (leishmanicida, cito y genotóxica) mediante estrategias QSAR. Con estos estudios esperamos encontrar nuevos espirociclopropanos con mejor actividad y que puedan ser sintetizados para evaluarlos experimentalmente."

Por ahora se ha sintetizado más de 15 compuestos, los cuales presentan una muy buena actividad leishmanicida frente a promastigotes de *Leishmania mexicana*. Además, algunos de ellos también mostraron una interesante actividad sobre la línea celular de Cáncer de colon *RKO*.



Juan Carlos Romero

jcromerob@utpl.edu.ec
Departamento de Química y
Ciencias Exactas